

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 novembre 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/107761 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/5377, A61P 9/10

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2005/003531

(22) Date de dépôt international : 1 avril 2005 (01.04.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
04/03534 5 avril 2004 (05.04.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **THER-
ABEL PHARMACEUTICALS LIMITED** [IE/IE];
Dublin Road, LOUGHREA CO GALWAY (IE).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **GECZY,
Jozsef-Michel** [BE/BE]; 21/6 Avenue Wolvendael, B-1180
Bruxelles (BE).

(74) Mandataires : **HUBERT, Philippe** etc.; Cabinet Beau de
Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE ORAL MOLSIDOMINE COMPOSITION FOR TREATING ATHEROSCLEROSIS

(54) Titre : COMPOSITION ORALE DE LA MOLSIDOMINE A LIBERATION PROLONGEE POUR LE TRAITEMENT DE
L'ATHEROSCLEROSE

(57) Abstract: The present invention is applicable in the pharmaceutical industry and relates to the use of molsidomine or a phar-
maceutically acceptable salt thereof, particularly in the form of a sustained-release solid oral composition effective for 24 hours, for
producing a drug for preventing or controlling atherosclerosis.

(57) Abrégé : La présente invention qui trouve application dans le domaine de l'industrie pharmaceutique a pour objet l'utilisation
de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous la forme d'une composition orale solide
à libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou diminuer le dévelop-
pement de l'athérosclérose.



WO 2005/107761 A1

COMPOSITION ORALE DE MOLSIDOMINE A LIBERATION PROLONGEE POUR LE TRAITEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique de la molsidomine et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous une forme galénique orale à libération prolongée, efficace pendant 24 heures, dans la prévention ou le traitement de l'athérosclérose.

L'athérosclérose est une affection progressive des artères qui compromet l'irrigation sanguine des organes situés en aval. Ainsi, les plaques d'athérome qui apparaissent sur la paroi des artères coronaires peuvent entraîner une restriction de l'irrigation du cœur (ischémie) pouvant conduire à un infarctus du myocarde, principale cause de décès dans les pays industrialisés.

Des facteurs de risque tels que l'hypercholestérolémie ou l'hypertension stimulent la formation de lésions athérosclérotiques.

Dans le cas de l'hypercholestérolémie, le mécanisme conduisant à la formation de ces lésions peut être résumé comme suit.

Des lipoprotéines de basse densité (généralement dénommées LDL) s'accumulent dans l'intima (paroi intérieure de l'artère) où elles sont oxydées en Ox-LDL.

La présence de ces molécules oxydées dans l'intima entraînent la synthèse et l'expression de molécules d'adhésion telles que l'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) et le VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) à la surface de l'endothélium.

Ces molécules d'adhésion ont la propriété de fixer les monocytes provenant de la circulation sanguine, lesquels s'infiltreront dans la paroi vasculaire et se transforment en macrophages.

Ces macrophages absorbent les Ox-LDL (phagocytose) et se transforment ainsi lentement en cellules spumeuses saturées de lipides. Par ailleurs, ces macrophages libèrent des cytokines qui provoquent une réaction inflammatoire locale, laquelle favorise un recrutement encore plus important de monocytes.

Les cellules musculaires lisses se multiplient et migrent dans l'intima. Elles y sécrètent du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes conduisant à un épaississement progressif des lésions.

Les cellules spumeuses synthétisent aussi un facteur tissulaire qui participe au dépôt de fibrines dans la plaque athéromateuse. Il en résulte des lésions endothéliales de plus en plus sévères.

Il résulte de ce qui précède que les molécules d'adhésion et en particulier l'ICAM-1 interviennent dans le processus de formation des lésions athérosclérotiques.

En effet, l'ICAM-1 est fortement surexprimé sur l'endothélium recouvrant les plaques athéromateuses dans les artères coronaires et les carotides humaines.

Des études cliniques récentes indiquent que la sévérité de l'athérosclérose est corrélée avec le taux d'ICAM-1 soluble (ci-après ICAM-1s). Par ailleurs, dans des modèles athérosclérotiques de souris, on a observé que la déplétion en ICAM-1s conduit à un rôle protecteur contre la progression de l'athérosclérose.

De ce fait, l'abaissement des taux d'ICAM-1 soluble semble constituer un moyen efficace pour restaurer les fonctions endothéliales normales et pour prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose.

On sait, par ailleurs, que la molsidomine est un composé particulièrement utile dans le traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ses formes, qui agit en provoquant une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire, et une inhibition des phases précoces de l'activation plaquettaire.

La molsidomine a d'abord été commercialisée essentiellement :

- sous forme de comprimés sécables à libération immédiate dosés à 2 mg et 4 mg, généralement administrés trois fois par jour dans le traitement de l'angor d'effort, et quatre fois par jour dans le traitement de l'angor de repos et de l'angor d'effort sévère ; puis

- sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 8 mg, destinés à être administrés deux fois par jour pour un traitement prophylactique et au long cours de l'angine de poitrine.

Plus récemment, la molsidomine a été commercialisée (notamment sous la dénomination Coruno® en Belgique) sous la forme d'une composition orale solide à libération prolongée, efficace pendant 24 heures et dosée à 16 mg, pour la prévention et le traitement chronique au long cours de l'angine de poitrine stable. L'efficacité et la tolérance de

cette composition ont été démontrées chez un grand nombre de patients dans des études de courtes et de longues durées.

C'est dans ce contexte qu'il a été découvert, de façon surprenante et tout à fait inattendue, que la molsidomine, notamment sous la forme
5 d'une composition orale solide à libération prolongée, efficace pendant 24 heures, permettait de restaurer les fonctions endothéliales et de ce fait de prévenir les processus physiopathologiques conduisant à l'athérosclérose, et/ou d'en ralentir la progression.

Plus précisément, il a été découvert que l'administration journalière
10 d'une telle forme galénique de molsidomine entraîne une diminution sensible de la quantité d'ICAM-1 soluble circulant, lequel est considéré comme un biomarqueur de l'athérosclérose et qu'ainsi, outre ses propriétés anti-angineuses connues, la molsidomine permet d'inhiber la fixation des monocytes sur l'endothélium et par conséquent d'assurer la
15 restauration des fonctions endothéliales, et de prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention a pour objet l'utilisation de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous la forme d'une composition orale solide à
20 libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou atténuer le développement de l'athérosclérose.

Dans le cadre de la présente invention, la molsidomine peut être utilisée sous forme libre mais également sous la forme d'un sel
25 pharmaceutiquement acceptable, tel qu'en particulier un chlorhydrate.

Dans la description qui va suivre, on utilisera le terme molsidomine pour désigner aussi bien la forme libre que la forme salifiée de cette molécule.

D'une façon générale, dans le traitement de l'athérosclérose selon
30 l'invention, la molsidomine sera administrée par voie orale, notamment sous forme de comprimés à libération prolongée, efficaces pendant 24 heures.

L'expression "efficace(s) pendant 24 heures" utilisée ici signifie que la quantité de molsidomine libérée par la forme pharmaceutique utilisée
35 est suffisante pour conduire à une concentration plasmatique

thérapeutique d'au moins 5 ng/ml, et de préférence d'au moins 10 ng/ml de plasma, pendant une période d'environ 24 heures.

Les effets de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose sont particulièrement importants dans le cadre d'un traitement d'une
5 longue durée (6 mois au moins). Ces effets sont particulièrement remarquables sur des patients angineux stables.

Des résultats particulièrement intéressants dans le traitement de l'athérosclérose ont été obtenus selon l'invention par l'administration de comprimés à libération prolongée dosés à 16 mg correspondant à la
10 spécialité pharmaceutique Coruno® commercialisée en Belgique.

Cette forme galénique et son procédé de fabrication ont été décrits dans la demande de brevet internationale WO 01/62256 incorporée ici par référence.

D'une façon générale, les formes galéniques de molsidomine
15 décrites dans cette demande de brevet internationale sont essentiellement caractérisées en ce qu'elles présentent un taux de dissolution in vitro [mesuré spectrophotométriquement à 286 ou 311 nm selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 3ème édition (ou U.S.P. XXIV) à 50 t.p.m. dans 500 ml d'un milieu HCl 0,1 N, à 37°C] de :

- 20 - 15 à 25 % de molsidomine libérée après 1 heure
- 20 à 35 % de molsidomine libérée après 2 heures
- 50 à 65 % de molsidomine libérée après 6 heures
- 75 à 95 % de molsidomine libérée après 12 heures
- > 85 % de molsidomine libérée après 18 heures
- 25 - > 90 % de molsidomine libérée après 24 heures,

le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo se présentant dans les 2,5 à 5 heures, de préférence dans les 3 à 4 heures, suivant l'administration de ladite forme et ayant une valeur comprise entre 25 et 40 ng/ml de plasma.

30 Dans ce contexte, " le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo " correspond à la concentration maximale moyenne de molsidomine trouvée dans le plasma d'au moins 10 volontaires en bonne santé.

Dans le cadre de la présente invention, toute forme galénique telle que décrite dans cette demande de brevet internationale WO 01/62256
35 peut être avantageusement utilisée.

D'une façon générale, ces formes galéniques permettent l'administration de molsidomine à des doses journalières comprises de préférence entre 14 et 24 mg, et de préférence encore entre 16 et 20 mg.

De telles formes galéniques de molsidomine, présentant un profil de libération sur 24 heures caractérisé par une absence de pics rapprochés et de vallées trop marquées, s'avèrent particulièrement adaptées dans le traitement de l'athérosclérose, en garantissant une libération constante et stable de la molsidomine sur les sites touchés par l'athérosclérose.

Par conséquent, la libération relativement lente et constante de molsidomine sans pics plasmatiques marqués et rapprochés semble constituer une caractéristique importante pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de l'athérosclérose.

L'utilisation de la molsidomine sous ces formes galéniques à libération prolongée est particulièrement intéressante dans la mesure où ce composé n'induit pas de tolérance et que sa sécurité d'emploi a été démontrée chez un grand nombre de patients.

Mise en évidence des effets de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose

20

1. Caractéristiques de la population étudiée et schéma expérimental

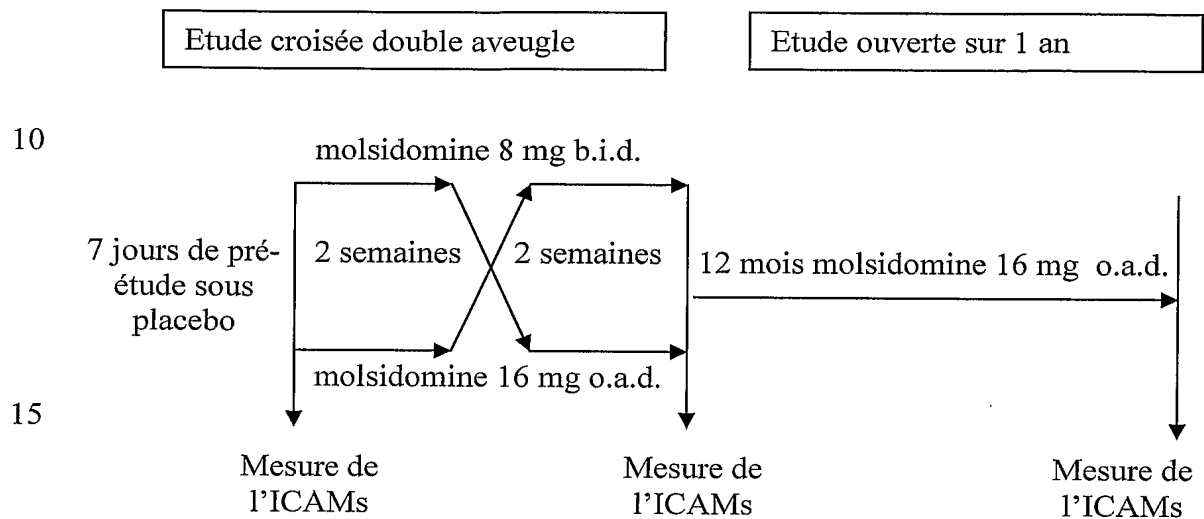
Les effets favorables de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose ont été mis en évidence par une étude clinique à long terme réalisée sur 172 patients présentant de l'angine de poitrine stable.

Cette étude a comporté 3 phases consécutives :

- une pré-étude de 7 jours sous placebo ;
- une étude croisée, randomisée, double-aveugle et double-placebo de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu en alternance (2 fois 2 semaines) une formulation à base de molsidomine dosée à 8 mg actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Corvatard® (2 prises journalières) et une formulation à base de molsidomine dosée à 16 mg et efficace pendant 24 heures, actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Coruno® (1 prise journalière) ;

- une étude de 12 mois pendant laquelle les 172 patients ont reçu une formulation à base de molsidomine dosée à 16 mg actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Coruno®.

Cette étude peut être représentée schématiquement de la façon suivante.



Dans ce schéma, et dans la description qui va suivre, l'abréviation "b.i.d" (pour "bis in die") est utilisée pour caractériser l'administration de la molsidomine 8 mg en deux prises journalières et l'abréviation "o.a.d" (pour "once a day") est utilisée pour caractériser l'administration de la molsidomine 16 mg en une prise journalière.

Il est à noter que durant la seconde phase de l'étude, l'utilisation concomitante d'autres médicaments anti-angineux était interdite, à l'exception du dinitrate d'isosorbide sublingual (s.l.) (ISDN) 5 mg en comprimés qui pouvait être consommé ad libitum pour soulager les symptômes de douleur angineuse.

Par ailleurs, durant la troisième phase de l'étude, l'utilisation concomitante de bêta-bloquants et/ou d'antagonistes calciques était autorisée, tandis que l'utilisation de nitrés oraux et du sildenafil était toujours interdite.

La molsidomine 16 mg o.a.d. devait être prise oralement chaque matin pendant un an.

L'étude a été entreprise selon les Directives sur la recherche clinique pour les médicaments anti-angineux fournis par le CPMP, selon les bonnes pratiques cliniques (étape 4) telles que mises en application dans la Communauté européenne.

5 Au cours de cette étude, on a noté la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et la fréquence hebdomadaire de consommation de comprimés d'ISDN s.l. 5 mg.

Par ailleurs et surtout, les concentrations d'ICAM-1s ont été mesurées à l'issue de chacune des trois phases de l'étude, la première
10 mesure constituant la ligne de base.

Plus précisément, les concentrations d'ICAM-1s ont été mesurées de la façon suivante.

Des échantillons de sang (5 ml) ont été prélevés dans des tubes non-héparinisés. Ces échantillons ont été conservés à température
15 ambiante, puis ils ont été centrifugés. Le sérum a été séparé et immédiatement congelé à - 20°C jusqu'à l'analyse.

L'ICAM-1 circulant a été mesuré en utilisant un test ELISA disponible dans le commerce (R&D Systems Europe).

20 2. Analyses statistiques

Des statistiques descriptives (moyennes, écart-type et %) ont été utilisées pour caractériser la démographie et les autres paramètres de la population des patients de l'étude.

Des analyses de la variance pour mesures répétées, avec le temps
25 comme critère de classification, suivies par des tests de Bonferroni post-hoc quand elles étaient significatives, ont été utilisées pour évaluer l'évolution de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses, de la consommation hebdomadaire de comprimés nitrés s.l. et des taux d'ICAMs circulants pendant les parties à court terme (deuxième phase) et à long
30 terme (troisième phase) de l'étude.

Des tests t de Student ou des ANOVA à un critère de classification ont été utilisés pour évaluer les effets du sexe, de la consommation d'alcool, des habitudes tabagiques et de l'utilisation concomitante de médicaments sur les taux d'ICAMs mesurés à l'issue de chaque phase de
35 l'étude (ligne de base pré-étude sous placebo, après le traitement de quatre semaines et après le traitement d'une année).

Des analyses de la variance pour mesures répétées ont été utilisées pour évaluer les effets des mêmes facteurs de risque sur l'évolution des taux d'ICAM-1s.

Des coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés pour détecter des liens possibles entre les taux d'ICAM-1s et les variables démographiques continues ou les facteurs de risque. La même méthode a été employée pour évaluer les corrélations entre les variations du taux d'ICAM-1s et les changements des facteurs de risque.

Par ailleurs, on a déterminé les quatre quartiles des changements de taux d'ICAM-1s après une année de traitement. Un test ANOVA à un critère de classification suivi, quand il est significatif, de tests de Bonferroni post-hoc ajustés, a été utilisé pour déterminer les effets des changements de taux d'ICAM-1s, dans les 4 catégories ainsi définies (4 quartiles) sur les changements observés (de la ligne de base à la fin du traitement d'une année) dans la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de consommation de comprimés d'ISDN.

3. Résultats

Les caractéristiques démographiques de la population à la ligne de base (issue de la pré-étude sous placebo), sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et ligne de base des patients ayant participé à l'étude

	N	Moyenne \pm ET ou %
Age (années)	172	56,2 \pm 8,3
Durée de l'angine (années)	172	4,4 \pm 4,5
Poids (kg)	172	77,7 \pm 12,0
Fréquence hebdomadaire des crises angineuses	107	3,7 \pm 3,8
Fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN	107	2,5 \pm 3,2
Pression sanguine diastolique (mmHg)	172	82,0 \pm 8,0
Pression sanguine systolique (mmHg)	172	131,2 \pm 15,1
Rythme cardiaque (battements/min)	172	76,6 \pm 11,0
ICAM-1s (ng/ml)	172	272 \pm 92
Sexe	172	
Hommes	117	68,0
Femmes	55	32,0

Habitudes tabagiques	172	
Non-fumeurs	81	47,1
Anciens fumeurs	59	34,3
Fumeurs	32	18,6
Traitement concomitant	172	
Pas d'autre médication anti-angineuse	116	67,4
Béta-bloquants	50	29,1
Antagoniste calcique	2	1,2
Les deux médicaments	4	2,3
Consommation d'alcool	172	
< 1 verre/jour	161	93,6
>= 1 verre/jour	11	6,4

ET = écart-type

Comme le montre le tableau 1, les patients de l'étude étaient âgés de $56,2 \pm 8,3$ ans (moyenne \pm écart-type), mâles en majorité (68,0 %) et avaient souffert d'angine de poitrine stable durant $4,4 \pm 4,5$ ans en moyenne.

Pendant la première phase de l'étude sous placebo, précédant les traitements actifs, les fréquences hebdomadaires de crises angineuses et de consommation de comprimés d'ISDN étaient respectivement de $3,7 \pm 3,8$ crises/semaine et $2,5 \pm 3,2$ comprimés/semaine.

Bien que la consommation concomitante de médicaments anti-angineux ait été autorisée pendant cette phase de l'étude, 67,4 % de patients n'ont pris aucun autre médicament que la molsidomine et 29,1 % des patients n'ont pris que des béta-bloquants.

On a représenté à la figure 1 l'évolution de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de la consommation de comprimés de nitrés sublinguaux pendant les deuxième et troisième phases de l'étude.

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm erreurs sur le moyenne (SEM); ANOVA pour mesures répétées, $p < 0,0001$; tests de Bonferroni post-hoc : ** comparaisons versus ligne de base, $p < 0,0001$; £ comparaison entre 4 semaines et un an, $p = 0,002$; NS comparaison entre 4 semaines et un an, $p = 0,105$.

Comme le montre la figure 1, des diminutions globales significatives de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de la consommation de comprimés nitrés s.l. ont été mesurées ($p < 0,0001$; ANOVA) au cours de l'étude.

Pour la fréquence des crises angineuses, les différences étaient significatives entre la ligne de base et le traitement de 4 semaines ($p < 0,0001$; Bonferroni) ainsi qu'entre la ligne de base et le traitement d'un an ($p < 0,0001$; Bonferroni). Les différences étaient également
5 significatives entre le traitement de 4 semaines et le traitement d'un an ($p = 0,002$; Bonferroni).

Pour la consommation de comprimés nitrés s.l., les différences étaient significatives entre la ligne de base et le traitement de 4 semaines ($p < 0,0001$; Bonferroni) ainsi qu'entre la ligne de base et le traitement
10 d'un an ($p < 0,0001$; Bonferroni).

On a présenté dans le tableau 2 ci-après, les concentrations d'ICAM-1s (ng/ml) mesurées pendant les parties à court terme (deuxième phase) et à long terme (troisième phase) de l'étude, afin de déterminer notamment l'influence du sexe, de la consommation d'alcool, des
15 habitudes tabagiques et des médicaments concomitants, sur l'évolution des taux d'ICAM-1s circulants.

Tableau 2. Evolution des concentrations d'ICAM-1s (ng/ml) pendant les parties à court terme et à long terme de l'étude et influence du sexe, de la consommation d'alcool, des habitudes tabagiques et des médicaments concomitants

	N	Ligne de base pré-étude sous placebo	4-semaines double- aveugle	Un an ouvert	ANOVA Valeur p (effet du temps)	ANOVA Valeur p (interaction temps-groupe)
		Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET		
Tous les patients	172	272 \pm 92	274 \pm 87	246 \pm 99 ^{£/£}	<0,0001	NA
Sexe						
Hommes	117	264 \pm 70	264 \pm 58	236 \pm 62 ^{£/£}	<0,0001	0,914
Femmes	55	291 \pm 126	293 \pm 128	267 \pm 149 ^{**/£}	0,001	
Consommation d'alcool						
< 1 verre/jour	161	273 \pm 94	276 \pm 89	249 \pm 102 ^{£/£}	<0,0001	0,149
\geq 1 verre/jour	11	258 \pm 63	242 \pm 38	202 \pm 25 ^{*/**}	0,003	
Habitudes tabagiques						
Non-fumeurs	81	265 \pm 86	262 \pm 74	233 \pm 70 ^{£/£}	<0,0001	0,192
Anciens fumeurs	59	270 \pm 71	277 \pm 67	243 \pm 63 ^{***/£}	<0,0001	
Fumeurs	32	295 \pm 133	297 \pm 138	282 \pm 180	0,337	
Médication concomitante						
Rien	78	280 \pm 117	276 \pm 112	251 \pm 132 ^{£/£}	<0,0001	0,598
Statines	38	268 \pm 74	277 \pm 70	250 \pm 79 ^{NS/**}	<0,0001	
Béta-bloquants	30	276 \pm 64	281 \pm 58	243 \pm 51 ^{£/£}	<0,0001	
Les deux médicaments	20	246 \pm 51	247 \pm 45	222 \pm 36	0,115	

5 */* = probabilité statistique versus ligne de base / versus résultats à 4-semaines; tests de Bonferroni post-hoc

* = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p=0,001; £ = p<0,0001; NS = non significatif p>0,05; NA = non applicable ; ET = écart-type

Comme le montre le tableau 2, le traitement de 4 semaines avec la molsidomine (16 mg o.a.d ou 8 mg b.i.d.) n'a eu aucun effet sur les taux d' ICAM-1s circulants.

5 Cependant après 12 mois de prise quotidienne de molsidomine 16 mg o.a.d., les taux d'ICAM-1s étaient sensiblement ($p < 0,0001$) plus bas (environ 10 %), comparés aux valeurs de la ligne de base avant l'étude croisée.

10 Les taux d'ICAM-1s circulants tendaient à être plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Cependant, l'interaction avec le sexe était non significative ($p = 0,914$) par ANOVA, indiquant que la diminution d'ICAM-1s pendant le traitement d'une année avec la molsidomine était globalement parallèle pour les deux sexes.

15 Les consommateurs d'alcool avaient tendance à présenter des taux d'ICAM-1s plus bas que les non consommateurs d'alcool. Toutes les différences étaient non significatives et l'évolution du taux d'ICAM-1s pendant le traitement d'une année était globalement parallèle dans les deux groupes ($p = 0,149$).

20 Les fumeurs avaient tendance à avoir des taux d'ICAM-1s plus élevés que les non-fumeurs ou que les anciens fumeurs mais à nouveau, l'évolution du taux d'ICAM-1s était globalement la même quelque soient les habitudes tabagiques ($p = 0,192$).

25 L'utilisation de médicaments concomitants tels que les statines, les bêta-bloquants ou les deux combinés n'avait aucune influence sur le taux d'ICAM-1s. Toutes les différences étaient non significatives et l'évolution du taux d'ICAM-1s était indépendante du type de médicament concomitant absorbé pendant la période d'une année de traitement ($p = 0,598$).

30 À la ligne de base, il n'y avait aucune corrélation entre les concentrations d'ICAM-1s et les facteurs démographiques ou les facteurs de risque tels que l'âge ($r = -0,068$), le poids ($r = -0,079$), la durée de l'angine stable ($r = 0,042$), la fréquence hebdomadaire des crises angineuses ($r = 0,137$), la fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN s.l. ($r = 0,124$), la pression artérielle diastolique ($r = 0,051$), la pression artérielle systolique ($r = 0,097$) ou la fréquence
35 cardiaque ($r = 0,176$).

Les mêmes conclusions pourraient être tirées en ce qui concerne les corrélations entre les variations de taux d'ICAM-1s et les changements des facteurs démographiques et des facteurs de risque après un traitement d'une année avec la molsidomine (données non présentées).

5 On a représenté à la figure 2, la diminution de la fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN en fonction de la variation du taux d'ICAM-1s circulant après un traitement d'une année avec la molsidomine 16 mg o.a.d. ; les 4 catégories des changements d'ICAM-1s correspondent aux 4 quartiles de la distribution.

10 Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm erreurs sur la moyenne (SEM); ANOVA $p = 0,031$; * tests de Bonferroni post-hoc $p=0,038$.

La figure 2, avec la distribution en quatre quartiles des changements des taux d'ICAM-1s pendant la troisième phase de l'étude
15 montre que l'effet du changement du taux d'ICAM-1s sur l'évolution de la fréquence de la consommation de comprimés d'ISDN s.l. était significatif ($p=0,031$).

Les tests de Bonferroni post-hoc ont démontré que la diminution de la consommation d'ISDN entre le début et la fin de la troisième phase de
20 l'étude (12 mois plus tard) était plus prononcée dans le groupe présentant la plus grande diminution d'ICAM-1s (4ème quartile de distribution) ($p=0,038$).

La même tendance a été mesurée pour le changement de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses mais les différences entre
25 les 4 quartiles des changements d'ICAM-1s étaient non significatives ($p=0,072$) (données non présentées).

4. Discussion

La présente étude a permis d'évaluer chez les patients présentant
30 de l'angine de poitrine stable l'effet d'une courte période (4 semaines) et d'une longue période (une année) de traitement avec la molsidomine 16 mg o.a.d.

Les résultats obtenus montrent de façon surprenante qu'après une administration d'un an de cette forme galénique, les effets anti-angineux
35 significatifs, déjà mesurés après un traitement de 4 semaines, persistent, et que les taux d'ICAM-1s circulants, marqueur pro-inflammatoire du

dysfonctionnement endothélial et cible thérapeutique potentielle dans la pathologie de l'athérosclérose, sont sensiblement réduits.

5 Au début de l'étude, après une période pré-étude sous placebo de sept jours, les taux d'ICAM-1s étaient comparables aux valeurs obtenues dans d'autres études chez les patients souffrant d'une maladie coronaire cardiaque ou d'une angine stable. Les femmes et les fumeurs avérés avaient tendance à avoir des taux plus élevés que les hommes et les non-fumeurs ou anciens fumeurs, confirmant les observations d'études antérieures.

10 Le traitement à court terme (4 semaines) avec la molsidomine n'a entraîné aucun effet sur les taux d'ICAM-1 circulants. Chez ces patients présentant de l'angine stable, l'efficacité du traitement anti-angineux de 4 semaines était cependant significative étant donné que le nombre de crises angineuses et la consommation de nitrés sublinguaux ont diminué.

15 Après 12 mois de prise quotidienne de molsidomine 16 mg o.a.d., les taux d'ICAM-1s étaient sensiblement plus bas. Cette diminution était indépendante d'autres paramètres tels que le sexe, la consommation d'alcool, les habitudes tabagiques ou la médication concomitante. Après un an, les effets anti-angineux de la molsidomine étaient maintenus ou même améliorés et la diminution la plus prononcée de la consommation de nitrés sublinguaux a été observée chez les patients qui avaient la plus grande diminution des taux d'ICAM-1s (4ème quartile).

20 En conclusion, la réduction du marqueur ICAM-1s après un traitement quotidien d'un an avec la molsidomine 16 mg o.a.d. indique que ce composé, en plus de sa fonction anti-angineuse, favorise un état moins activé de l'endothélium et, de ce fait, permet de prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose notamment chez les patients présentant de l'angine de poitrine stable.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous la forme d'une composition orale
5 solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou atténuer le développement de l'athérosclérose.

2. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures caractérisée en ce que
10 ladite composition présente un taux de dissolution in vitro, mesuré spectrophotométriquement à 286 ou 311 nm selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 3ème édition (ou U.S.P. XXIV) à 50 t.p.m. dans 500 ml d'un milieu HCl 0,1 N, à 37°C, de :

- 15 à 25 % de molsidomine libérée après 1 heure
- 15 - 20 à 35 % de molsidomine libérée après 2 heures
- 50 à 65 % de molsidomine libérée après 6 heures
- 75 à 95 % de molsidomine libérée après 12 heures
- > 85 % de molsidomine libérée après 18 heures
- > 90 % de molsidomine libérée après 24 heures,

20 le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo se présentant dans les 2,5 à 5 heures, de préférence dans les 3 à 4 heures, suivant l'administration de ladite forme et ayant une valeur comprise entre 25 et 40 ng/ml de plasma.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la
25 composition orale solide précitée comporte, par unité de dosage destinée à être administrée de façon journalière, entre 14 et 24 mg et de préférence 16 mg de molsidomine.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite composition orale solide précitée est administrée à des
30 patients souffrants d'angine de poitrine.

1/1

FIG.1

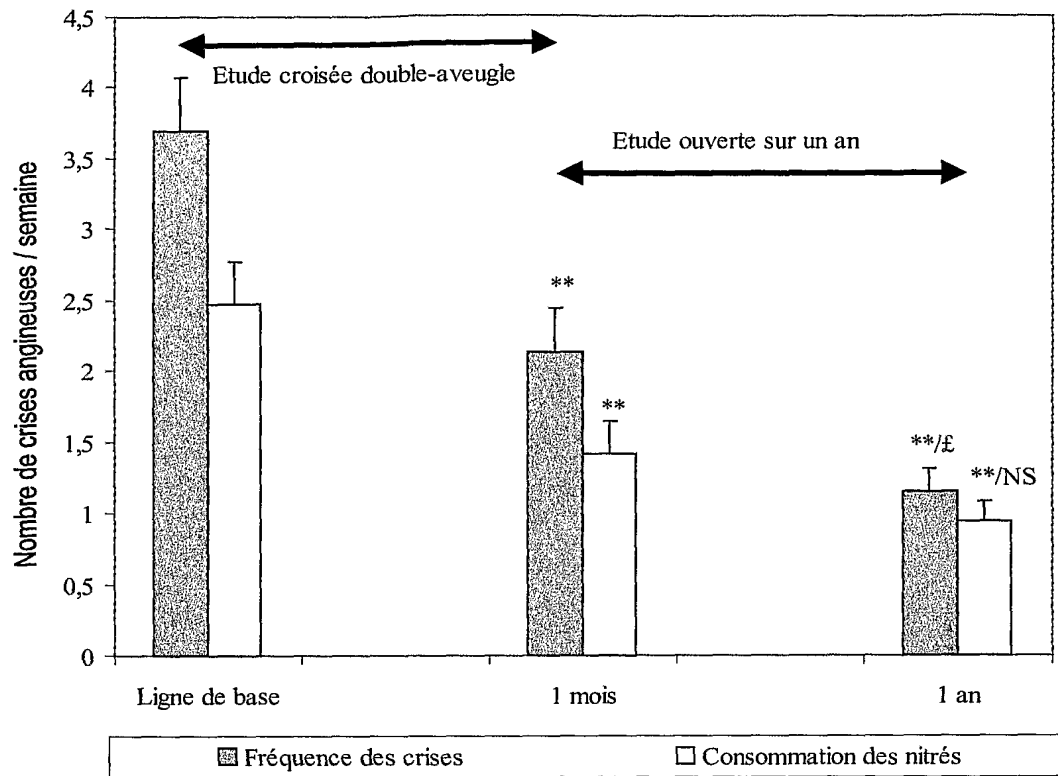
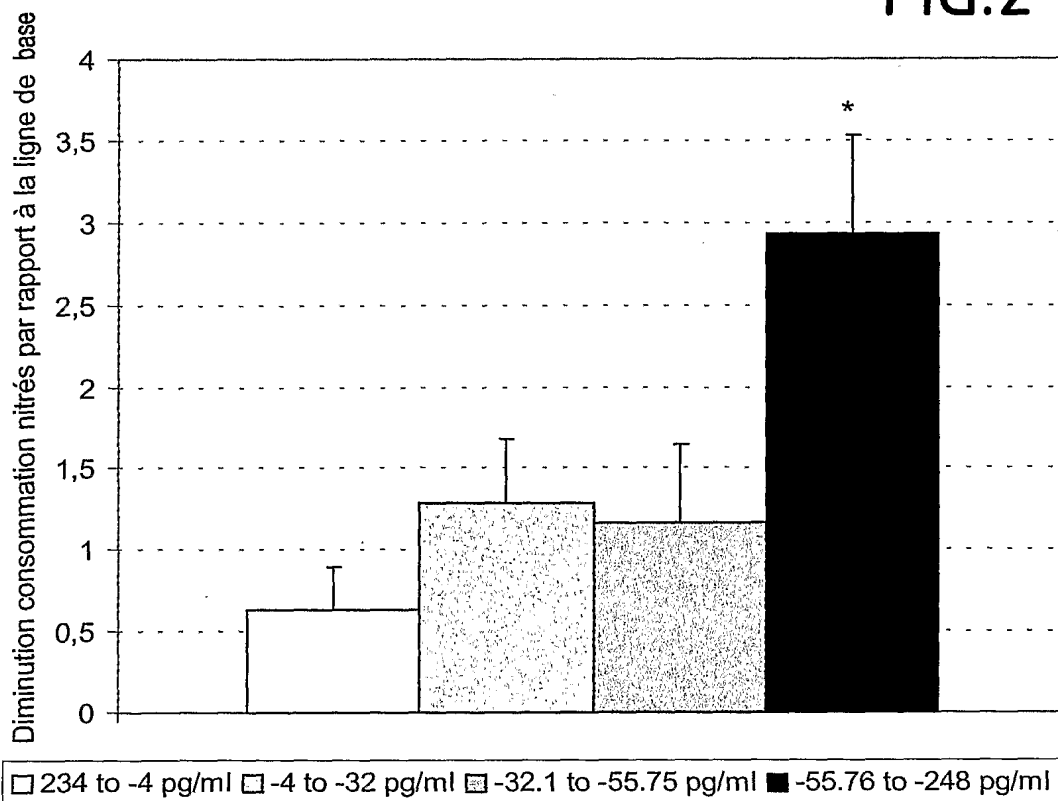


FIG.2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/5377 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1991, GRODZINSKA L ET AL: "THERAPEUTIC EFFECTS OF MOLSIDOMINE NO-DONOR IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OBLITERANS OF THE LOWER LIMBS" XP002304305 Database accession no. PREV199293044329 abstract & JOURNAL OF DRUG DEVELOPMENT, vol. 4, no. 1, 1991, pages 39-46, ISSN: 0952-9500</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

22 August 2005

Date of mailing of the international search report

06/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ROLLAND P H ET AL: "Local delivery of NO-donor molsidomine post-PTA improves haemodynamics, wall mechanics and histomorphometry in atherosclerotic porcine SFA." EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY. MAR 2002, vol. 23, no. 3, March 2002 (2002-03), pages 226-233, XP009039226 ISSN: 1078-5884 page 227, column 1, paragraph 1 * page 231 - 232, chapitre "Discussion" *</p>	1-4
Y	<p>DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 15 September 2002 (2002-09-15), BULT H: "Nitric oxide related interventions in atherosclerosis" XP002304306 Database accession no. EMB-2002345488 abstract & TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE 15 SEP 2002 BELGIUM, vol. 58, no. 18, 15 September 2002 (2002-09-15), pages 1181-1188, ISSN: 0371-683X</p>	1-4
Y	<p>WO 01/62256 A (GECZY JOZSEF MICHEL ; THERABEL PHARMACEUTICALS LTD (IE)) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application page 2, line 29 - page 3, line 19 page 4, line 4 - line 11</p>	1-4
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200377 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2003-826115 XP002304307 & KR 2003 039 981 A (UNIV INJE) 22 May 2003 (2003-05-22) abstract</p>	1-4
Y	<p>US 6 472 390 B1 (PIANTADOSI CLAUDE A ET AL) 29 October 2002 (2002-10-29) column 4, line 45 - line 46 column 6, line 25 - line 32 column 6, line 64 - line 65 column 8, line 17 claims 10,11,26</p>	1-4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 385 937 A (STAMLER JONATHAN ET AL) 31 January 1995 (1995-01-31) column 4, line 7 - line 12 column 4, line 33 column 6, line 9 - line 13 column 7, line 4 - line 9 column 8, line 3 - line 7 -----	1-4
Y	ADAMS M R ET AL: "L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules." CIRCULATION. 4 FEB 1997, vol. 95, no. 3, 4 February 1997 (1997-02-04), pages 662-668, XP002304303 ISSN: 0009-7322 * Chapitre "Cell Adhesion Molecule Expression" * -----	1-4
Y	TAKAHASHI MASAFUMI ET AL: "Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells" CYTOKINE, vol. 8, no. 11, 1996, pages 817-821, XP002304304 ISSN: 1043-4666 page 818, column 1, line 1 - line 9 page 818, column 2, paragraph 2 - page 819, column 1, line 1 page 819, column 2, paragraph 2 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/003531

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162256	A	30-08-2001	FR 2805462 A1	31-08-2001
			AT 296632 T	15-06-2005
			AU 4065301 A	03-09-2001
			BE 1013487 A3	05-02-2002
			BG 107027 A	30-04-2003
			BR 0108041 A	29-10-2002
			CA 2400886 A1	30-08-2001
			CN 1419451 A	21-05-2003
			DE 60111196 D1	07-07-2005
			EE 200200472 A	15-12-2003
			WO 0162256 A1	30-08-2001
			EP 1265614 A1	18-12-2002
			HR 20020692 A2	29-02-2004
			HU 0300607 A2	28-08-2003
			JP 2003523981 T	12-08-2003
			MA 25576 A1	01-10-2002
			MD 20020212 A	31-12-2002
			MX PA02008262 A	05-04-2004
			NO 20024043 A	23-08-2002
			NZ 520691 A	30-07-2004
			PL 357550 A1	26-07-2004
			SK 12202002 A3	03-12-2002
			US 2003045522 A1	06-03-2003
			ZA 200206042 A	29-07-2003
KR 2003039981	A	22-05-2003	NONE	
US 6472390	B1	29-10-2002	CA 2467159 A1	22-05-2003
			EP 1458397 A1	22-09-2004
			JP 2005509004 T	07-04-2005
			WO 03041713 A1	22-05-2003
			US 2003092633 A1	15-05-2003
			US 2004053852 A1	18-03-2004
US 5385937	A	31-01-1995	US 2004110691 A1	10-06-2004
			AU 660464 B2	29-06-1995
			AU 1799192 A	17-11-1992
			CA 2108152 A1	11-10-1992
			EP 0590092 A1	06-04-1994
			JP 6509323 T	20-10-1994
			WO 9218002 A1	29-10-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/EP2005/003531

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/5377 A61P9/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1991, GRODZINSKA L ET AL: "THERAPEUTIC EFFECTS OF MOLSIDOMINE NO-DONOR IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OBLITERANS OF THE LOWER LIMBS" XP002304305 Database accession no. PREV199293044329 abrégé & JOURNAL OF DRUG DEVELOPMENT, vol. 4, no. 1, 1991, pages 39-46, ISSN: 0952-9500</p> <p style="text-align: center;">----- --/--</p>	1-4

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 août 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/09/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Albrecht, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/EP2005/003531

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>ROLLAND P H ET AL: "Local delivery of NO-donor molsidomine post-PTA improves haemodynamics, wall mechanics and histomorphometry in atherosclerotic porcine SFA." EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY. MAR 2002, vol. 23, no. 3, mars 2002 (2002-03), pages 226-233, XP009039226 ISSN: 1078-5884 page 227, colonne 1, alinéa 1 * page 231 - 232, chapitre "Discussion" *</p>	1-4
Y	<p>DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 15 septembre 2002 (2002-09-15), BULT H: "Nitric oxide related interventions in atherosclerosis" XP002304306 Database accession no. EMB-2002345488 abrégé & TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE 15 SEP 2002 BELGIUM, vol. 58, no. 18, 15 septembre 2002 (2002-09-15), pages 1181-1188, ISSN: 0371-683X</p>	1-4
Y	<p>WO 01/62256 A (GECZY JOZSEF MICHEL ; THERABEL PHARMACEUTICALS LTD (IE)) 30 août 2001 (2001-08-30) cité dans la demande page 2, ligne 29 - page 3, ligne 19 page 4, ligne 4 - ligne 11</p>	1-4
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200377 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2003-826115 XP002304307 & KR 2003 039 981 A (UNIV INJE) 22 mai 2003 (2003-05-22) abrégé</p>	1-4
Y	<p>US 6 472 390 B1 (PIANTADOSI CLAUDE A ET AL) 29 octobre 2002 (2002-10-29) colonne 4, ligne 45 - ligne 46 colonne 6, ligne 25 - ligne 32 colonne 6, ligne 64 - ligne 65 colonne 8, ligne 17 revendications 10,11,26</p>	1-4
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/EP2005/003531

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>US 5 385 937 A (STAMLER JONATHAN ET AL) 31 janvier 1995 (1995-01-31) colonne 4, ligne 7 - ligne 12 colonne 4, ligne 33 colonne 6, ligne 9 - ligne 13 colonne 7, ligne 4 - ligne 9 colonne 8, ligne 3 - ligne 7</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4
Y	<p>ADAMS M R ET AL: "L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules." CIRCULATION. 4 FEB 1997, vol. 95, no. 3, 4 février 1997 (1997-02-04), pages 662-668, XP002304303 ISSN: 0009-7322 * Chapitre "Cell Adhesion Molecule Expression" *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4
Y	<p>TAKAHASHI MASAFUMI ET AL: "Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells" CYTOKINE, vol. 8, no. 11, 1996, pages 817-821, XP002304304 ISSN: 1043-4666 page 818, colonne 1, ligne 1 - ligne 9 page 818, colonne 2, alinéa 2 - page 819, colonne 1, ligne 1 page 819, colonne 2, alinéa 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/EP2005/003531

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 0162256	A	30-08-2001	FR	2805462	A1	31-08-2001
			AT	296632	T	15-06-2005
			AU	4065301	A	03-09-2001
			BE	1013487	A3	05-02-2002
			BG	107027	A	30-04-2003
			BR	0108041	A	29-10-2002
			CA	2400886	A1	30-08-2001
			CN	1419451	A	21-05-2003
			DE	60111196	D1	07-07-2005
			EE	200200472	A	15-12-2003
			WO	0162256	A1	30-08-2001
			EP	1265614	A1	18-12-2002
			HR	20020692	A2	29-02-2004
			HU	0300607	A2	28-08-2003
			JP	2003523981	T	12-08-2003
			MA	25576	A1	01-10-2002
			MD	20020212	A	31-12-2002
			MX	PA02008262	A	05-04-2004
			NO	20024043	A	23-08-2002
			NZ	520691	A	30-07-2004
			PL	357550	A1	26-07-2004
			SK	12202002	A3	03-12-2002
			US	2003045522	A1	06-03-2003
			ZA	200206042	A	29-07-2003

KR 2003039981	A	22-05-2003	AUCUN			

US 6472390	B1	29-10-2002	CA	2467159	A1	22-05-2003
			EP	1458397	A1	22-09-2004
			JP	2005509004	T	07-04-2005
			WO	03041713	A1	22-05-2003
			US	2003092633	A1	15-05-2003
			US	2004053852	A1	18-03-2004

US 5385937	A	31-01-1995	AU	660464	B2	29-06-1995
			AU	1799192	A	17-11-1992
			CA	2108152	A1	11-10-1992
			EP	0590092	A1	06-04-1994
			JP	6509323	T	20-10-1994
WO	9218002	A1	29-10-1992	-----		